

Redaktion

W. Rossmanith, Baden-Baden/Bühl
 C. Schöfl, Herzogenaurach
 T. Strowitzki, Heidelberg



CrossMark

Neues von Prolaktin

Sekundäre Amenorrhö und Infertilität sind ein häufiger Konsultationsgrund. Ätiologisch muss in der Differenzialdiagnose immer an eine Hyperprolaktinämie gedacht werden. Dieser Beitrag gibt einen Überblick über die Differenzialdiagnose und Therapie bei erhöhtem Prolaktin sowie über gewisse labortechnische Aspekte, die zu einer Verfälschung oder zu einer falschen Interpretation des Prolaktinwerts führen können.

Physiologie

Die Hypothalamus-Prolaktin-Achse

Prolaktin (PRL) ist ein Polypeptid mit 198 Aminosäuren, das in den laktotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens synthetisiert wird. Diese weisen eine elektrische Aktivität auf, die die Sekretion von PRL über einen Kalziumeinstrom durch spannungsgesteuerte Kalziumkanäle fördert. Die Regulation erfolgt durch Dopamin (DA). DA hemmt einerseits den Kalziumeinstrom in die Zellen und bewirkt somit eine Hyperpolarisation der Zellmembran, wodurch die PRL-Sekretion reduziert wird. Andererseits hemmt DA die Adenylatcyclase, was zu einer verminderten Expression des PRL-Gens führt [1].

Die dopaminergen Neuronen sind im hypothalamischen Nucleus arcuatus lokalisiert: Dabei sind hauptsächlich die tuberoinfundibulären dopaminergen (TIDA) Neuronen für das negative Feedback auf die PRL-Sekretion verantwortlich. DA wird von den terminalen Axonen im Lobus intermedius der Hypo-

physe freigesetzt und durch das hypothysäre Portalgefäßsystem zum Hypophysenvorderlappen transportiert. Hier aktiviert DA die Rezeptoren der D2-Familie (D2 und D4), wodurch die PRL-Ausschüttung unterdrückt wird [1].

Die Regulation der PRL-Ausschüttung erfolgt durch ein Short-loop-Feedback, indem PRL selbst die hypothalamische DA-Synthese fördert (Abb. 1a).

Regulation während Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft kommt es durch adaptive Mechanismen zu einem stetigen Anstieg des PRL-Spiegels. Einerseits zeigt sich ein Aktivitätsverlust des Short-loop-Feedbacks, indem die TIDA-Neuronen unempfindlich auf die stimu-

lierende Wirkung von PRL werden, woraufhin die Hemmung der PRL-Sekretion ausfällt [2]. Andererseits stimuliert der hohe Östradiolspiegel die Produktion von PRL durch eine Aufregulierung des PRL-Gens, die zu einer Zunahme der Zahl und Aktivität laktotroper Zellen führt. Zudem hemmt Östradiol durch Bindung an spezifische Rezeptoren die DA-Ausschüttung aus den TIDA-Neuronen, wodurch die PRL-Sekretion zusätzlich gefördert wird. Postpartal stellt der Saugreiz einen wichtigen, starken Stimulus dar. Dieser unterhält die PRL-Sekretion und somit die Milchproduktion (Abb. 1b).

Während der Schwangerschaft fördert PRL – wie Östrogene und Progesteron – die Differenzierung und das Wachstum von mammären Milchdrüsen. Die

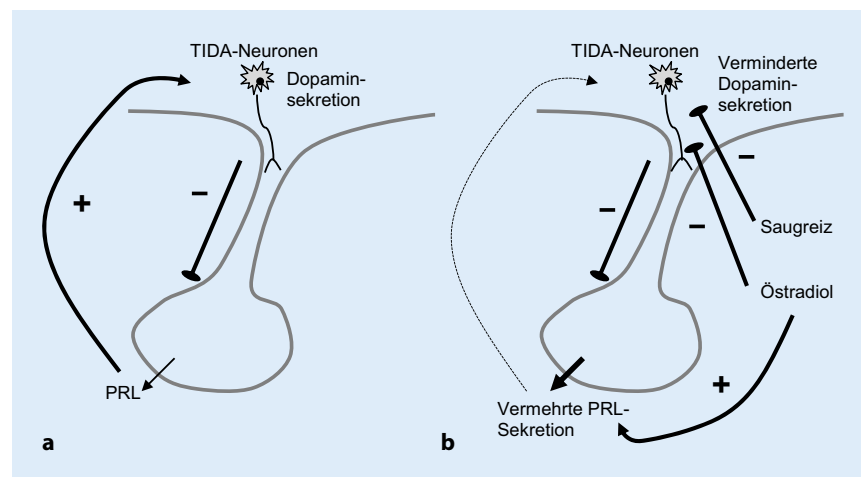


Abb. 1 **a** Regulation der PRL-Sekretion. TIDA-Neuronen hemmen die PRL-Ausschüttung im Hypophysenvorderlappen. Das freigesetzte Prolaktin fördert die Dopaminsekretion (Short-loop-Feedback). **b** Anpassung der Regulation während Schwangerschaft und Stillzeit: TIDA-Neuronen werden unempfindlich für PRL, wodurch die Hemmung der PRL-Ausschüttung ausfällt. Östradiol bindet während der Schwangerschaft an TIDA-Neuronen und hemmt sie; gleichzeitig fördert es direkt die PRL-Sekretion. Postpartal stellt vor allem der Saugstimulus den Reiz für die PRL-Ausschüttung dar. PRL Prolaktin; TIDA tuberoinfundibulär dopaminerg

Tab. 1 Differenzialdiagnose der Hyperprolaktinämie

Physiologisch	Schwangerschaft und Stillzeit	
	Mechanische Stimulation der Mamille	
	Stress	
Pathologisch	Hypophysär	Prolaktinome
		Stielkompression durch Hypophysenadenome
		Infiltration durch infiltrative Erkrankungen (z. B. Sarkoidose, lymphozytäre Hypophysitis) oder Tumoren (Kraniopharyngeom, Metastasen)
	Medikamentös (■ Tab. 3)	Antipsychotika (v. a. D2-Antagonisten)
		Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer
		Trizyklische Antidepressiva
		Antiemetika
		Antihypertensiva
		Opiate
	Genetisch	Mutationen im Prolaktinrezeptorgen (<i>PRLR</i>)
	Verminderte Clearance	Makroprolaktin
		Niereninsuffizienz
	Hypothyreose	
	Idiopathisch	

eigentliche Milchproduktion wird während der Schwangerschaft durch die hohen Östradiolspiegel unterdrückt, indem diese die Bindung vom PRL an dessen Rezeptor hemmen; postpartal kommt es zu einem steilen Abfall von Östradiol, wodurch die Laktopoese in Gang gesetzt wird.

Differenzialdiagnose der Hyperprolaktinämie

Eine Erhöhung von PRL außerhalb der Schwangerschaft und Stillzeit ist meist als pathologisch zu betrachten. Eine Ausnahme stellt die stressbedingte Hyperprolaktinämie dar. Stress aktiviert die kortikotrope Achse mit darauffolgender Sekretion von Kortisol durch die Nebenniere. Stress stimuliert zudem die PRL-Ausschüttung, wobei PRL wiederum eine hemmende Wirkung auf die kortikotrope Achse hat. Die physiologische Rolle dieses Mechanismus ist wahrscheinlich die Vorbeugung einer übermäßigen Exposition des Fetus gegenüber Kortisol [3].

Da PRL nur in den laktotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens produziert wird, ist eine pathologische Erhöhung von PRL am häufigsten durch einen hypophysären Prozess bedingt, meist durch ein Prolaktinom. Am zweithäufig-

sten ist die medikamentös bedingte Hyperprolaktinämie. Eine ausführliche Differenzialdiagnose ist in ■ Tab. 1 aufgeführt.

Diagnostik

Bei laborchemisch nachgewiesener Hyperprolaktinämie sollte eine vollständige Anamnese durchgeführt werden. Dies schließt eine Medikamenten- und gynäkologische Anamnese ein. Laborchemisch kann die Überprüfung der hypophysären Achsen hilfreich sein:

- Thyreoideastimulierendes Hormon (TSH)
- Freies Thyroxin (fT₄)
- Kortisol
- „Insulin-like growth factor 1“ (IGF-1)
- Luteinisierendes Hormon (LH)
- Follikelstimulierendes Hormon (FSH) und
- Östradiol bzw. Testosteron

Bei prämenopausalen Frauen sollte immer ein Schwangerschaftstest veranlasst werden. Bei negativer Medikamentenanamnese ist eine Magnetresonanztomographie der Sella angezeigt [4].

Wird eine medikamentös induzierte Hyperprolaktinämie vermutet, sollte die Applikation des verantwortlichen Wirk-

Tab. 2 Symptome bei Prolaktinomen [4]

Frauen	Oligo-/Amenorrhö (90 %)
	Galaktorrhö (bis 80 %)
	Kopfschmerzen, Hirnnervenparesen
	Gesichtsfeldausfälle, Hypopituitarismus
	Hypophyseninfarkt: akute Kopfschmerzen, Vigilanzminderung, Visusausfall
Männer	Gesichtsfeldausfälle (45 %)
	Symptome eines Hypopituitarismus (35 %)
	Kopfschmerzen, Hirnnervenparesen
	Hypophyseninfarkt: akute Kopfschmerzen, Vigilanzminderung, Visusausfall
	Verminderte Libido, Infertilität
	Selten: Galaktorrhö und Gynäkomastie

stoffs, falls möglich, für 3 Tage unterbrochen werden. Daraufhin wird der PRL-Spiegel erneut bestimmt. Dies sollte nur in Zusammenarbeit mit dem verschreibenden Arzt bzw. Psychiater erfolgen. Falls die Medikation nicht abgesetzt werden darf, sollte eine MRT der Sella veranlasst werden, um ein Prolaktinom auszuschließen [5]. Bei asymptomatischer Hyperprolaktinämie sollte das Makroprolaktin bestimmt werden (s. unten).

Prolaktinome

Epidemiologie und Symptome

Prolaktinome sind die häufigsten sezernierenden Hypophysentumoren. Die Prävalenz beträgt etwa 500 Fälle pro 1 Mio. Einwohner [6]. Die Symptome (■ Tab. 2) können zum Teil Folge der Hyperprolaktinämie selbst sein (Galaktorrhö), am häufigsten entstehen sie jedoch durch den hyperprolaktinämiebedingten hypogonadotropen Hypogonadismus. Dabei hemmt PRL die GnRH-Pulsatilität und somit die Ausschüttung der Gonadotropine, wodurch der für die Ovulation notwendige LH-Gipfel verhindert wird. So kommt es zu Oligo- bzw. Amenorrhö und Infertilität, die das häufigste Erstsymptom darstellen.

Bei Männern und postmenopausalen Frauen treten Symptome erst im spä-

teren Krankheitsverlauf als Folge des Tumorwachstums und der Invasion der anatomisch benachbarten Strukturen auf. Es kommt zu Gesichtsfeldausfällen, Hypopituitarismussymptomen und Kopfschmerzen. Da die Diagnose später gestellt wird, sind Makroprolaktinome – definiert durch einen Durchmesser >1 cm – bei Männern häufiger als bei Frauen. Eine Galaktorrhö oder Gynäkomastie tritt bei bis zu 80 % der prämenopausalen Frauen mit Prolaktinomen auf, bei Männern äußerst selten [4]. Längerfristig kann der hypogonadotrope Hypogonadismus zu einer Verminderung der Knochendichte und bis zur Osteoporose führen.

» Makroprolaktinome sind bei Männern häufiger als bei Frauen

Bei Makroprolaktinomen beträgt das PRL meist >200 ng/ml und kann Werte bis >10000 ng/ml erreichen (■ Abb. 2). Bei sehr großen Befunden kann sich laborchemisch ein niedrigerer PRL-Wert als erwartet zeigen, ein Phänomen, das durch den sogenannten Hook-Effekt entsteht. Dieser beruht auf einer insuffizienten Antikörper-PRL-Bindung im Immunoassay. Die im Assay vorhandenen Antikörper werden durch das zu hohe PRL gesättigt, weswegen die PRL-Antikörper-Sandwichs nicht gebildet werden können. Deshalb sollte bei sehr großen Prolaktinomen und normalem oder nur leicht erhöhtem PRL der Assay zusätzlich in einer verdünnten Serumprobe durchgeführt werden [4, 5].

Behandlung

Behandlungsbedürftig sind symptomatische Mikroprolaktinome sowie sämtliche Makroprolaktinome. Asymptomatische Mikroprolaktinome sollten nicht behandelt werden, da sie nur selten wachsen [5].

Mit der Therapie werden die Regredienz der Symptome sowie die Normalisierung der PRL-Spiegel erzielt, bei Makroprolaktinomen auch eine Reduktion der Tumorgroße. Da die hypophysäre Sekretion von PRL der Hemmung von DA unterliegt, werden medikamentös primär DA-Agonisten eingesetzt. Bei 80–90 %

Gynäkologische Endokrinologie 2016 · 14:239–244 DOI 10.1007/s10304-016-0093-z
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

S. Bervini · L. Valente · E. Christ

Neues von Prolaktin

Zusammenfassung

Sekundäre Amenorrhö und Infertilität sind ein häufiger Konsultationsgrund. Eine Hyperprolaktinämie muss ätiologisch immer ausgeschlossen werden. Prolaktinome stellen die häufigste Ursache einer symptomatischen Hyperprolaktinämie dar. Therapeutisch werden hier primär Dopaminagonisten eingesetzt, die meist zu einer Normalisierung von Prolaktin und daraufhin zur Wiederherstellung von ovulatorischen Zyklen führen. Ebenfalls häufig ist die medikamentös bedingte Hyperprolaktinämie, die am häufigsten durch Neuroleptika (D2-Antagonisten) bedingt ist, aber auch durch andere Medikamentenklassen

verursacht werden kann. Das Ausmaß der Hyperprolaktinämie kann auch bei neueren Neuroleptika unterschiedlich sein. Nach Ausschluss eines Prolaktinoms und bei negativer Medikamentenanamnese sollte an seltenere Ursachen einer Hyperprolaktinämie gedacht werden. Schließlich sollten gewisse labortechnische Fallen bei der Interpretation von Prolaktinwerten in Betracht gezogen werden (Makroprolaktin, Hook-Effekt).

Schlüsselwörter

Hyperprolaktinämie · Prolaktinom · Dopaminagonisten · Antipsychotika · Makroprolaktin

New aspects of prolactin

Abstract

Secondary amenorrhea and infertility are frequent reasons for consultation. Hyperprolactinemia must always be ruled out as a possible etiology. Prolactinomas represent the most common cause of symptomatic hyperprolactinemia and dopamine agonists are the first line therapy, mostly leading to a normalization of prolactin levels and restoration of ovulatory cycles. Drug-induced hyperprolactinemia is also common, particularly with neuroleptic drugs (D2 antagonists) but also with other mainly psychotropic drug classes: however, the degree of prolactin elevation can vary considerably even with

the use of newer neuroleptic drugs. If a prolactinoma has been ruled out and medication history is not contributory, rarer causes of hyperprolactinemia should be considered. Finally, analytical pitfalls should be taken into account in the interpretation of prolactin levels (e.g. macroprolactin and the hook effect).

Keywords

Hyperprolactinemia · Prolactinoma · Dopamine agonists · Antipsychotic agents · Macroprolactin

der Patienten mit Mikro- und Makroprolaktinomen kommt es darunter zu einer Normalisierung von PRL und Wiederherstellung der gonadalen Funktion, meist auch zu einer Reduktion der Tumorgroße [7]. Drei Produkte sind auf dem Markt verfügbar: Quinagolid, Cabergolin und Bromocriptin.

» Cabergolin wird für die Erstlinientherapie des Prolaktinoms empfohlen

Cabergolin ist ein D2-Agonist mit langer Halbwertszeit, der 1- bis 2-mal wöchentlich eingenommen wird. Die Startdosis von 0,5 mg/Woche kann progressiv

bis zur Normalisierung der PRL-Spiegel erhöht werden [8]. Häufige Nebenwirkungen sind orthostatischer Schwindel, Übelkeit und Somnolenz, weswegen die Einnahme am Abend erfolgen sollte.

Bromocriptin ist ein Ergotderivat, das als Agonist am D2- und als Antagonist am D1-Rezeptor wirkt. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit muss es 2- bis 3-mal pro Tag eingenommen werden. Die Startdosis von 0,62 bis 1,25 mg/Tag kann wochenweise bis auf maximal 30 mg/Tag erhöht werden [8]. Die dosisabhängigen Nebenwirkungen sind hauptsächlich gastrointestinally (Übelkeit, Erbrechen, Obstipation), neurologisch (Kopfschmerzen, Schwindel, Dyskinesien) und kardiovaskulär (orthostatische Symptome, Synko-

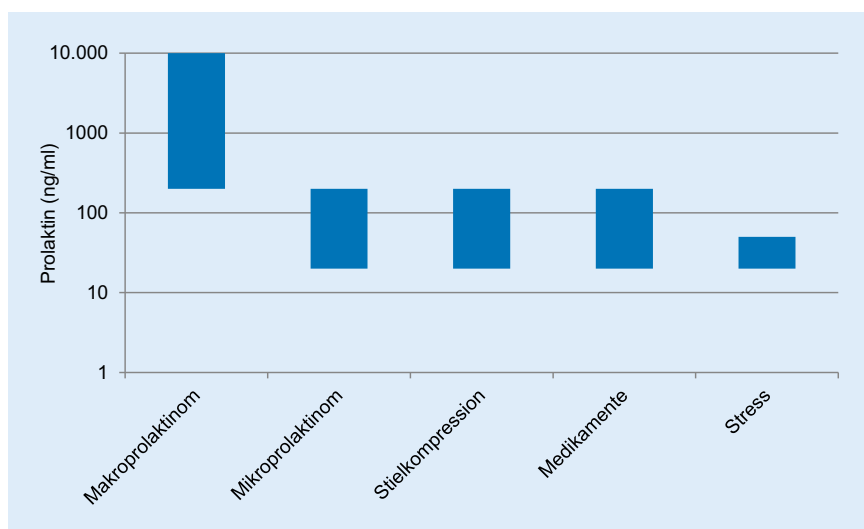


Abb. 2 ▲ Ausmaß der Hyperprolaktinämie nach Ätiologie. (Adaptiert nach [4])

pen). Da Cabergolin besser toleriert wird und vor allem stärker wirksam als Bromocriptin ist, wird es für die Erstlinientherapie empfohlen [5]. Eine Normalisierung von PRL und Reduktion der Tumorgroße wurden häufiger unter Cabergolin als unter Bromocriptin beobachtet [9]. Alternativ kann Quinagolid eingesetzt werden.

Mehrere Studien bestätigen eine Assoziation zwischen dem Gebrauch dieser DA-Agonisten in hoher Dosis und dem Auftreten valvulärer Kardiopathien bei Patienten mit Parkinson-Krankheit. Daraus ergibt sich die Frage, ob diese Nebenwirkung auch bei etwa 10-fach geringeren Dosierungen, wie üblicherweise bei der Therapie der Hyperprolaktinämie, auftreten kann. Die Autoren einer Metaanalyse kamen zu dem Schluss, dass diese Patienten ein signifikant erhöhtes Risiko aufweisen, an einer leicht- bis mittelgradigen Trikuspidalinsuffizienz zu erkranken, die sich allerdings meist ohne klinisch relevante Symptome präsentiert [10]. Eine andere Studie widersprach jedoch diesen Resultaten und konnte keine Assoziation zwischen dem Gebrauch von Cabergolin oder Bromocriptin und dem Auftreten von Valvulopathien zeigen [11].

Die Dauer der Therapie sollte mindestens 4 Jahre betragen [8], da die Rezidivrate vor allem bei Makroprolaktinomen bis zu 50 % beträgt. Das Absetzen der Medikation kann in Betracht gezogen werden, wenn sich der PRL-Spiegel für

mindestens 2 Jahre normalisiert hat und in der MRT kein Tumor oder eine Reduktion der Tumorgroße um mindestens 50 % objektiviert wurde. Klinische und laborchemische Nachkontrollen sollten im ersten Jahr nach Sistieren der Therapie 3-monatlich veranlasst werden, anschließend jährlich für 5 Jahre. Bei Makroprolaktinomen sollte zusätzlich 6 Monate nach Absetzen und dann jährlich eine MRT durchgeführt werden [12].

Behandlung während der Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft kommt es physiologisch unter dem Einfluss von Östradiol zu einer Zunahme der laktotropen Zellen; somit kann es auch zu einem Wachstum von bereits vorhandenen Prolaktinomen kommen. Das Wachstumsrisiko beträgt 2–2,5 % bei Mikro- und bis zu 31 % bei Makroprolaktinomen [8]. Aufgrund der nicht ausgeschlossenen negativen Auswirkungen von DA-Agonisten auf die fetale Entwicklung ist das Absetzen der Medikation bei bestätigter Schwangerschaft empfohlen. Klinische Kontrollen sollten alle 3 Monate erfolgen; auf PRL-Bestimmungen sollte während der Schwangerschaft verzichtet werden, da dieser Zustand *per se* zu erhöhten Werten führt. Eine PRL-Kontrolle sollte erst 3 Monate postpartal erfolgen, eine MRT 2 Monate nach dem Abstillen [8].

Treten während der Schwangerschaft neurologische Symptome oder Gesichts-

feldausschläge auf, ist eine MRT der Sella indiziert: Bei Nachweis von Tumorstadium wäre die Wiedereinleitung der medikamentösen Behandlung unter engmaschiger Überwachung indiziert. Allerdings ist zu erwähnen, dass sowohl Bromocriptin als auch Cabergolin in Deutschland in der Schwangerschaft nicht zugelassen sind. Somit wäre empfehlenswert, Patientinnen mit bestehendem Kinderwunsch und neu entdeckten großen oder komplizierten Makroprolaktinomen (mit höherem Wachstumsrisiko) bereits bei der Diagnose einem spezialisierten Zentrum zuzuweisen, damit Alternativtherapien (Operation) besprochen werden können.

Andere Therapien

Weisen Patienten eine Intoleranz gegenüber DA-Agonisten auf oder besteht trotz maximaler Medikamentendosis eine Therapieresistenz (Definition: laborchemisch <50 %iges Absinken des initialen PRL-Spiegels, radiologisch <50 %ige Reduktion der Tumorgroße), ist eine chirurgische Behandlung die nächste therapeutische Option, am häufigsten eine transssphenoidale Exstirpation. Andere Operationsindikationen sind zystische Makroprolaktinome, die schlecht auf die medikamentöse Therapie ansprechen, sowie eingeblutete Adenome [13]. Zuletzt wird oft bei Patienten unter antipsychotischer Medikation eine chirurgische Intervention als Erstlinientherapie empfohlen, da eine Therapie mit DA-Agonisten zu einer Exazerbation der psychotischen Symptome führen kann [14]. Bei Patienten mit postoperativer Persistenz oder Rezidiv des Prolaktinoms kann eine Radiotherapie in Betracht gezogen werden [8].

Prolaktinome nach der Menopause

Als Folge des sinkenden Östradiolspiegels nach der Menopause kommt es zu einer Abnahme der PRL-Sekretion. Eine Hyperprolaktinämie tritt deshalb bei postmenopausalen Frauen nur selten auf. So hat die Menopause auch eine günstige Auswirkung auf den Spontanverlauf von Prolaktinomen. Entsprechend ist unklar, ob diese postmenopausal überhaupt behandelt werden sollten. Bei neu diagnostizierten Mikroprolaktinomen

Tab. 3 Medikamente, die eine Hyperprolaktinämie bedingen können			
Medikamente		Risiko	
Antipsychotika (D2-Antagonisten)	Erste Generation (klassische Neuroleptika)	Haloperidol Phenothiazine	Sehr hoch
	Zweite Generation (atypische Neuroleptika)	Risperidon Amisulprid Sulpirid	Hoch
		Olanzapin	Mittel
		Clozapin Aripiprazol Quetiapin Asenapin Lurasidon	Niedrig
Antidepressiva	Trizyklische Antidepressiva	Amitriptylin Desipramin	Niedrig
		Clomipramin	Hoch
	Selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer	Citalopram Paroxetin	Null bis niedrig
Antiemetika (Dopamin-antagonisten)	–	Domperidon Metoclopramid	Hoch
Antihypertensiva	Kalziumantagonisten	Verapamil	Niedrig
	–	Methyldopa	Mittel
Opiate	–	Methadon Morphin	Fraglich

oder asymptomatischen Makroprolaktinomen wird primär ein konservatives Vorgehen mit laborchemischen und radiologischen Verlaufskontrollen empfohlen. Prolaktinome, die aufgrund einer lokalen Invasion symptomatisch werden, sollte man in erster Linie medikamentös behandeln [5].

Unklar ist, ob die medikamentöse Behandlung von prämenopausal diagnostizierten Prolaktinomen fortgesetzt werden sollte. Mehrere Studien weisen darauf hin, dass die Therapie postmenopausal bei normalem PRL-Spiegel und stabilem radiologischem Verlauf sistiert werden darf [15, 16].

Hyperprolaktinämie durch Stielkompression

Eine Hyperprolaktinämie wird oft bei Hypophysenadenomen oder anderen Raumforderungen der Sellaregion (Rathke-Zyste, Kraniopharyngeom, nicht-sezernierende Makroadenome) und bei infiltrativen Erkrankungen (Sarkoidose, lymphozytäre Hypophysitis) beobachtet. Der zugrunde liegende pathophysiologische Mechanismus ist eine Kompression des Hypophysenstiels, die einen verminderten DA-Transport zum Hypo-

physenvorderlappen bedingt. Dadurch wird die PRL-Sekretion gefördert. Im Allgemeinen handelt es sich um eine milde Hyperprolaktinämie (Abb. 2).

Medikamentös bedingte Hyperprolaktinämie

Da Dopamin die PRL-Sekretion hemmt, ist eine Hyperprolaktinämie eine häufige Nebenwirkung von Antipsychotika (D2-Antagonisten). Unter Wirkstoffen der ersten Generation wie Haloperidol wird diese praktisch immer beobachtet. Unter Antipsychotika der zweiten Generation, den sogenannten atypischen Neuroleptika, ist die Inzidenz einer Hyperprolaktinämie unterschiedlich. Am höchsten ist sie unter Risperidon, Amisulprid und Sulpirid (80–90 % der Fälle).

Andere Antipsychotika wie Clozapin, Aripiprazol und Quetiapin verursachen keinen oder nur einen minimalen Anstieg von PRL. Die seit kurzer Zeit auf dem Markt verfügbaren Wirkstoffe Asenapin und Lurasidon scheinen ebenfalls nur zu einer leichtgradigen Erhöhung von PRL zu führen, wenn überhaupt [17].

Serotonin fördert die PRL-Ausschüttung sowohl auf hypothalamischer als auch auf hypophysärer Ebene. Trizykli-

sche Antidepressiva und selektive Serotoninwiederaufnahmehemmer können somit zu einer leichten Erhöhung des PRL führen, wobei der Spiegel meist noch innerhalb des Normbereichs bleibt [17].

In der Gruppe der Antihypertensiva kann Methyldopa durch eine verminderte Umwandlung von L-DOPA in DA zu einer Hyperprolaktinämie führen; bei Verapamil ist der pathophysiologische Mechanismus unklar. Opiate können potenziell zu einer PRL-Erhöhung führen. Die Wirkung wird indirekt über eine Aktivierung des μ -Rezeptors vermittelt. In Tab. 3 sind Medikamente aufgelistet, die eine Hyperprolaktinämie verursachen können.

» Bei medikamentös bedingter Hyperprolaktinämie ohne Symptome besteht keine Therapieindikation

Bei Patienten mit medikamentös bedingter Hyperprolaktinämie, aber ohne Symptome besteht keine Indikation zur Behandlung [5]. Eine leichtgradige Erhöhung im Bereich von 30 bis 50 ng/ml kann jedoch bereits zu anovulatorischen Zyklen führen [17]. Bei Symptomen sollte das verantwortliche Medikament nach Rücksprache mit dem verschreibenden Arzt abgesetzt werden. Falls das nicht möglich ist, sollte eine medikamentöse Therapie mit DA-Agonisten unter engmaschiger Kontrolle eingeführt werden [5].

Seltenere Ursachen

Familiäre Hyperprolaktinämie

Im Jahr 2013 wurde der erste Fall von familiärer Hyperprolaktinämie beschrieben. Dabei lag eine Mutation im PRL-Rezeptor (*PRLR*) vor, die zu einer PRL-Resistenz führt [18].

Hypothyreose

Da das hypothalamische Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) stimulierend auf die PRL-Sekretion wirkt, kann es im Rahmen einer primären Hypothyreose zu einem Anstieg von PRL kommen [19]; trotzdem weisen die meisten Patienten

mit Hypothyreose einen normalen PRL-Wert auf. Sobald sich die Schilddrüsenparameter unter Behandlung mit Levothyroxin normalisieren, kommt es zu einer Normalisierung von PRL [20].

Hyperprolaktinämie aufgrund einer verminderten Clearance

Die Beobachtung, dass eine Hyperprolaktinämie bei Patienten mit Leberzirrhose häufiger auftritt, wurde in neueren Studien nicht bestätigt [21]. Dagegen besteht eine bekannte Assoziation zwischen fortgeschrittener Niereninsuffizienz und Hyperprolaktinämie. Es zeigt sich aber vor allem eine Überproduktion, wobei unklar ist, ob eine hypophysäre Fehlregulation oder eine verminderte Hemmung durch die dopaminergen Neuronen des Hypothalamus zugrunde liegt [22].

Makroprolaktin

PRL hat ein Molekulargewicht von 23 kDa. In vivo zirkuliert es zu 95 % als Monomer. In geringem Ausmaß kann PRL allerdings auch als Makroprolaktin vorhanden sein, ein Aggregat aus PRL und Anti-PRL-Antikörper (IgG) mit einem Molekulargewicht von 150 bis 170 kDa.

Die Immunoassays für PRL haben eine unterschiedliche Detektionsschwelle für Makroprolaktin, weshalb das Ausmaß der Hyperprolaktinämie je nach Assay stark variieren kann. Deswegen sollte bei asymptomatischen Patienten mit laborchemischer PRL-Erhöhung das Makroprolaktin mithilfe einer Polyethylenglykol(PEG)-Präzipitation bestimmt werden. Hier wird Serum mit einer PEG-Lösung zentrifugiert. PEG führt dabei zu einer Präzipitation der PRL-Antikörper-Aggregate. Wenn der PRL-Wert nach PEG um >40 % abnimmt, geht man von einer Makroprolaktinämie aus. Wegen der erheblichen Molekülgröße kann Makroprolaktin kaum das Endothel passieren und an den Rezeptor binden, sodass es *in vivo* eine limitierte biologische Aktivität aufweist. Bei asymptomatischen Patienten mit isolierter Makroprolaktinämie empfehlen sich demzufolge keine weiteren Abklärungen oder Therapien [23].

Fazit für die Praxis

- Bei nachgewiesener Hyperprolaktinämie sollte in erster Linie eine ausführliche Anamnese durchgeführt werden.
- Ist der Patient symptomatisch und finden sich keine Hinweise auf eine medikamentöse Ursache, muss als erstes ein Prolaktinom ausgeschlossen werden.
- Unter Behandlung mit DA-Agonisten ist der Verlauf von Prolaktinomen meist günstig. Die PRL-Spiegel normalisieren sich, die ovulatorischen Zyklen werden wiederhergestellt.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. E. Christ, MD, PhD
Universitätsklinik, Inselspital Bern
3010 Bern, Schweiz
emanuel.christ@insel.ch

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Bervini, L. Valente und E. Christ geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Grattan DR (2015) 60 Years of neuroendocrinology: The hypothalamo-prolactin axis. *J Endocrinol* 226(2):T101–T122
2. Grattan DR (2008) Pregnancy-induced adaptation in the neuroendocrine control of prolactin secretion. *J Neuroendocrinol* 20(4):497–507
3. Torner L (2002) The brain prolactin system: Involvement in stress response adaptations in lactation. *Stress* 5(4):249–257
4. Wong A (2015) Update on prolactinomas. Part 1: Clinical manifestations and diagnostic challenges. *J Clin Neurosci* 22(10):1562–1567 (Oct)
5. Melmed S (2011) Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 96(2):273–288
6. Glezer A (2015) Prolactinomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 44(1):71–78
7. Webster J (1999) Dopamine agonist therapy in hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 44(12 Suppl):1105–1110
8. Wong A (2015) Update on prolactinomas. Part 2: Treatment and management strategies. *J Clin Neurosci* 22(10):1568–1574
9. Webster J (1994) A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. Cabergoline Comparative Study Group. *N Engl J Med* 331(14):904–909
10. De Vecchis R, Esposito C, Ariano C (2013) Cabergoline use and risk of fibrosis and insufficiency of cardiac valves. Meta-analysis of observational studies. *Herz* 38(6):618–628
11. Drake WM, Stiles CE, Howlett TA, Toogood AA, Bevan JS, Steeds RP, UK Dopamine Agonist Valvulopathy Group (2014) A cross-sectional study of the prevalence of cardiac valvular abnormalities in hyperprolactinemic patients treated with ergot-derived dopamine agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 99(1):90–96
12. Colao A (2003) Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 349(21):2023–2033
13. Smith TR (2015) Current indications for the surgical treatment of prolactinomas. *J Clin Neurosci* 22(11):1785–1791
14. Liu JK (2004) Contemporary management of prolactinomas. *Neurosurg Focus* 16(4):E2
15. Mallea-Gil MS (2016) Prolactinomas: Evolution after menopause. *Arch Endocrinol Metab* 60(1):42–46
16. Faje AT (2015) The treatment of hyperprolactinemia in postmenopausal women with prolactin-secreting microadenomas: Cons. *Endocrine* 48(1):79–82
17. Peuskens J (2014) The effect of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: A comprehensive review. *CNS Drugs* 28(5):421–453
18. Newey PJ (2013) Mutant prolactin receptor and familial hyperprolactinemia. *N Engl J Med* 369:2012–2020
19. Snyder PJ (1973) Thyroid hormone inhibition of the prolactin response to thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Invest* 52(9):2324–2329
20. Grubb MR (1987) Patients with primary hypothyroidism presenting as prolactinomas. *Am J Med* 83(4):765–769
21. Ress C (2014) Serum prolactin in advanced chronic liver disease. *Horm Metab Res* 46(11):800–803
22. Holley JL (2004) The hypothalamic-pituitary axis in men and women with chronic kidney disease. *Adv Chronic Kidney Dis* 11(4):337–341
23. Olukoga AO (1999) Macroprolactinaemia: validation and application of the polyethylene glycol precipitation test and clinical characterization of the condition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 51(1):119–126